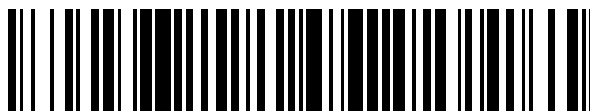


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 835**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**A01N 43/72** (2006.01)

**C07D 285/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2015 PCT/CZ2015/050003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16037595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2015 E 15763189 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3191482**

54 Título: **Derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea, uso de los mismos para regular la senescencia de plantas y preparaciones que contienen estos derivados**

30 Prioridad:

**09.09.2014 CZ 201400613 U**  
**02.04.2015 CZ 201500230 U**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2019**

73 Titular/es:

**USTAV EXPERIMENTALNI BOTANIKY AV CR,**  
**V.V.I. (100.0%)**  
**Rozvojova 263**  
**165 02 Praha 6 - Lysolaje, CZ**

72 Inventor/es:

**NISLER, JAROSLAV;**  
**ZATLOUKAL, MAREK;**  
**SPICHAL, LUKAS;**  
**KOPRNA, RADOSLAV;**  
**DOLEZAL, KAREL y**  
**STRNAD, MIROSLAV**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

ES 2 732 835 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea, uso de los mismos para regular la senescencia de plantas y preparaciones que contienen estos derivados

5

**Campo técnico**

La invención se refiere a derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea sustituidos, a su uso como compuestos antiestrés, en la regulación de la senescencia de plantas y el envejecimiento de órganos de plantas y células, y a preparaciones que contienen estos derivados.

10

**Técnica anterior**

La senescencia inducida por estrés es actualmente un problema importante desde el punto de vista agroeconómico y pone en peligro la seguridad alimentaria en todo el mundo. Solo se conocen algunos tipos de compuestos que proporcionan propiedades antisenescentes y/o antioxidantes, mostrando también muchos de ellos efectos secundarios indeseables, tales como inhibición del crecimiento de la raíz (compuestos a base de purina tales como 6-bencilaminopurina (BAP), zeatina), etc. Por tanto, es necesario proporcionar nuevas clases de sustancias con fuertes propiedades antiestrés, que no muestren estos efectos secundarios indeseables.

15

20

Un objeto de esta invención es proporcionar derivados de urea que tengan un índice mejorado de selectividad y eficacia en la inhibición de la senescencia de plantas y los síntomas inducidos por estrés, sin efectos inhibidores indeseables para el desarrollo de la raíz.

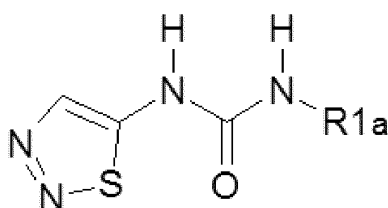
25

El documento WO 02/05638 muestra composiciones para conservar plantas que comprenden derivados de urea sustituidos. El derivado más activo dado a conocer en este documento es tidiazurón.

**Divulgación de la invención**

El objeto de la presente invención son derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de fórmula general (Ia),

30



Ia

en la que

35

R1a se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

40

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

45

alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

tetrahydro-furan-2-il-metilo o tetrahydro-furan-3-il-metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

50

tiofen-2-il-metilo o tiofen-3-il-metilo opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

furan-2-il-metilo o furan-3-il-metilo, sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

55

1,3-dioxolan-2-il-metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

tetrahidropiran-2-il-metilo, tetrahidropiran-3-il-metilo o tetrahidropiran-4-il-metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

5 (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metilo, (3,4-dihidro-2H-piran-3-il)metilo, (3,4-dihidro-2H-piran-4-il)metilo, (3,4-dihidro-2H-piran-5-il)metilo o (3,4-dihidro-2H-piran-6-il)metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno.

10 Preferiblemente, cuando R1a es alquilo, alquenilo o alquinilo, estos grupos están sustituidos en el átomo terminal con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno.

Preferiblemente, R1a es 2-metoxietilo.

15 Los grupos sustituyentes genéricos tienen significados tal como se define a continuación en el presente documento, en los que alquilo indica un grupo alquilo lineal o ramificado;

alquenilo indica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con al menos un doble enlace;

20 alquinilo indica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con al menos un triple enlace;

halógeno se selecciona del grupo que comprende un átomo de flúor, bromo, cloro y yodo;

ciano indica el grupo -CN;

25 hidroxilo indica el grupo -OH;

alquiloxilo indica el grupo -O-alquilo, preferiblemente, alquiloxilo es metiloxilo o etiloxilo;

30 tio indica el grupo -SH;

el grupo alquiltio indica -S-alquilo, preferiblemente, alquiltio es metiltio o etiltio.

35 Cuando los compuestos de esta invención contienen un centro quiral, entonces todos los enantiómeros, mezclas de enantiómeros y racematos se encuentran dentro del marco de la presente invención. La presente invención pretende incluir además los compuestos de fórmula general I cuando están en forma de sales con metales alcalinos, amonio o aminas, así como en forma de sales de adición con ácidos.

40 Preferiblemente, R1a se selecciona de 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 4-hidroxi-butilo, 5-hidroxi-pentilo, 6-hidroxi-hexilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 4-metoxi-butilo, 5-metoxi-pentilo, 6-metoxi-hexilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-propilo, 4-etoxi-butilo, 5-etoxi-pentilo, 6-etoxi-hexilo, 2,2-dimetoxi-etilo, 1,2-dimetoxi-etilo, 1,2,2-trimetoxi-etilo, 3,3-dimetoxi-propilo, (E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enilo, (Z)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, isopentenilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-metoxi-propilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 3,3-dimetoxi-1-metil-propilo, 3,3-dimetoxi-2-metil-propilo, 2,3,3-trimetoxi-propilo, 4,4-dimetoxi-butilo, 3,4,4-trimetoxi-butilo, 2-tio-etilo, 3-tio-propilo, 4-tio-butilo, 5-tio-pentilo, 6-tio-hexilo, 2-metiltio-etilo, 3-metiltio-propilo, 4-metiltio-butilo, 5-metiltio-pentilo, 6-metiltio-hexilo, 2-etiltio-etilo, 3-etiltio-propilo, 4-etiltio-butilo, 5-etiltio-pentilo, 6-etiltio-hexilo, vinilo, alilo, but-3-enilo, pent-4-enilo, hex-5-enilo, etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo, pent-4-inilo, hex-5-inilo, (Z)-buta-1,3-dienilo, (1Z,3E)-penta-1,3-dienilo, (E)-penta-2,4-dienilo, (1Z,3E)-hexa-1,3,5-trienilo, (2E,4E)-hexa-2,4-dienilo, (E)-hexa-3,5-dienilo, 2-cloro-etilo, 3-cloro-propilo, 4-cloro-butilo, 5-cloro-pentilo, 6-clorohexilo, 2-bromo-etilo, 3-bromo-propilo, 4-bromo-butilo, 5-bromo-pentilo, 6-bromo-hexilo, tetrahidro-furan-2-il-metilo, tiofen-2-il-metilo, (5-metil-furan-2-il)-metilo, 1,3-dioxolan-2-il-metilo, tetrahidropiran-2-il-metilo, 3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metilo, 4-hidroxi-3-metilbutilo, (Z)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo, (E)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo, 2-metoxietilo.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (Ia) se selecciona de:

55 1-(2-hidroxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-hidroxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-hidroxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-hidroxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-metoxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-metoxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-metoxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-etoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-etoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-etoxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-etoxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-etoxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(1,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(1,2,2-trimetoxi-etil)-urea, 1-(3,3-dimetoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dimetoxi-1-metil-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dimetoxi-2-metil-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(2,3,3-trimetoxi-propil)-urea, 1-(4,4-dimetoxi-butil)-3-

[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(3,4,4-trimetoxi-butil)-urea, 1-(2-tio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-tio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-tio-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-tio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-tio-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-metiltio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-metiltio-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-metiltio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-metiltio-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-etiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-etiltio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-etiltio-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-etiltio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-etiltio-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-vinil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-but-3-enil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-pent-4-enil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-hex-5-enil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-etinil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-prop-2-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-but-3-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-pent-4-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-hex-5-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-hidroxi-3-metilbutil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((Z)-buta-1,3-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((1Z,3E)-penta-1,3-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-penta-2,4-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((1Z,3E)-hexa-1,3,5-trienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((2E,4E)-hexa-2,4-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-hexa-3,5-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-cloro-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-cloro-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-cloro-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-cloro-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-bromo-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-bromo-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-bromo-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-bromo-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-bromo-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2,2-dicloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dicloro-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4,4-dicloro-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5,5-dicloro-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6,6-dicloro-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2,2-dibromo-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dibromo-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4,4-dibromo-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5,5-dibromo-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6,6-dibromo-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-etil)-1-metil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-bromo-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-hidroxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-tio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-metiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(tiofen-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-metil-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(tetrahidropiran-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxietil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea.

Los compuestos de la presente invención son útiles como compuestos antiestrés y/o para inhibir la senescencia y/o el daño oxidativo en plantas, órganos de plantas y células de plantas, y/o para aumentar el rendimiento de plantas. Los compuestos de la presente invención no muestran la actividad inhibitoria indeseable para el crecimiento de la raíz que es típica para otros compuestos antisenescentes (en particular citocininas) de la técnica anterior. Incluso a altas concentraciones, el efecto negativo sobre el crecimiento de la raíz no está presente en absoluto o este efecto negativo está fuertemente suprimido. Además, los compuestos de la presente invención no muestran la actividad desfoliante indeseable típica para tiadiazurón (TDZ) y derivados del mismo conocidos hasta ahora.

Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse a plantas completas, órganos de plantas o células de plantas, por ejemplo, en cultivos celulares. Son especialmente adecuados para su uso en cultivos celulares porque no muestran el efecto inhibitorio sobre el crecimiento y la división de las células de plantas a altas concentraciones y muestran toxicidad mínima para estas células en comparación con otros compuestos antisenescentes conocidos en la técnica anterior. Esto permite su uso en un amplio intervalo de concentración sin efectos negativos.

Un aspecto adicional de la invención es preferiblemente el uso de derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de fórmula general la, para retrasar la degradación de clorofila y la senescencia de tejidos de plantas. Este efecto positivo se refiere al efecto único de estos derivados sobre la peroxidación de los lípidos de la membrana. Los derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de la presente invención funcionan como inhibidores de la peroxidación de los lípidos de la membrana, lo que aumenta adicionalmente su actividad antisenescentes y antiestrés.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea sustituidos de fórmula general la como inhibidores de estrés y de senescencia inducida por estrés en la producción de cultivos, en particular cereales (trigo, cebada, arroz, maíz, centeno, avena, sorgo y especies relacionadas), remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomos, drupas y frutos rojos (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas y moras); plantas leguminosas (judías, lentejas, guisantes, soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, adormidera, aceitunas, girasoles, coco, *Ricinus*, grano de cacao, cacahuete); cucurbitáceas (calabazas, pepinos, melones); plantas de fibras (algodón, lino, cáñamo, yute); cítricos (naranjas, limones, pomelo, mandarinas); verduras (espinaca, canela, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, berenjenas, caña de azúcar, té, uvas, lúpulo, plátanos y caucho natural y plantas medicinales, así como plantas ornamentales. Los cultivos incluyen los que se han vuelto tolerantes a clases de factores de crecimiento por los métodos de cultivos convencionales o métodos de ingeniería genética. Las malas hierbas que van a controlarse pueden ser malas hierbas tanto monocotiledóneas como dicotiledóneas, por ejemplo *Stellaria*, *Nasturtium*, *Agrostis*, *Digitaria*, *Avena*, *Setaria*, *Sinapis*, *Lolium*, *Solanum*, *Echinochloa*, *Scirpus*, *Monochoria*, *Sagittaria*, *Bromus*, *Alopecurus*, *Sorghum halepense*, *Rottboellia*, *Cyperus*, *Abutilon*, *Sida*, *Xanthium*, *Amaranthus*, *Chenopodium*, *Ipomoena*, *Chrysanthemum*, *Galium*, *Viola* y *Veronica*.

El estrés puede ser en particular un estrés producido por sequedad y/o calor o frío y/o salinidad (estrés salino).

La invención incluye además preparaciones antisenescentes y/o antiestrés para plantas, órganos de plantas y células de plantas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (Ia) y al menos una sustancia auxiliar.

La invención engloba además un método de inhibición del estrés y/o la senescencia y/o el daño oxidativo en plantas, órganos de plantas y/o células de plantas, y/o para aumentar el rendimiento de plantas, sin el efecto secundario de inhibición de crecimiento de la raíz, que comprende la etapa de aplicar al menos un compuesto de fórmula general (Ia) sobre dicha planta, órgano de planta y/o célula de planta.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por un químico común. Preferiblemente, pueden prepararse mediante un método en el que se prepara isocianato de 1,2,3-tiadiazol-5-ilo mediante un método convencional (Kurita K. y Iwakura Y., J. Org. Chem. 41, 2070-71 (1976)) a partir de 1,2,3-tiadiazol-5-ilamina y difosgeno. Entonces se permite que el isocianato de 1,2,3-tiadiazol-5-ilo reaccione con una amina correspondiente para dar el producto deseado.

Los compuestos de fórmula general Ia se usan en forma no modificada o, preferiblemente, junto con excipientes empleados convencionalmente en la técnica de las preparaciones. Para este fin, se formulan convenientemente como concentrados de compuestos activos así como suspensiones y dispersiones, preferiblemente disoluciones, suspensiones y dispersiones acuosas isotónicas, emulsiones diluidas, polvos solubles, polvos finos, granulados, cremas, geles, suspensiones oleosas y también encapsulaciones, por ejemplo sustancias poliméricas. Al igual que con el tipo de la preparación, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreado, dispersión, recubrimiento o vertido, se escogen según los objetivos deseados y las circunstancias imperantes. Las preparaciones pueden esterilizarse y/o contener excipientes adicionales de naturaleza neutra tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, agentes solubilizantes, así como fertilizantes, donadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

#### PREPARACIONES

Las preparaciones que comprenden los compuestos de fórmula general Ia (principios activos) y, cuando resulte apropiado, uno o más excipientes sólidos o líquidos, se preparan de manera conocida *per se* por ejemplo mezclando y/o moliendo los principios activos con excipientes, por ejemplo disolventes o portadores sólidos. Además, también pueden usarse compuestos de superficie activa (tensioactivos) en las preparaciones.

Dependiendo de la naturaleza del compuesto de fórmula general Ia que va a formularse, los compuestos de superficie activa adecuados son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos y mezclas de tensioactivos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes.

Ejemplos de tensioactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos adecuados se enumeran, por ejemplo, en el documento WO 97/34485.

También son adecuados en la preparación de las composiciones que contienen compuestos derivados de derivados de 1,2,3-tiadiazolil-urea sustituidos de fórmula general Ia según la invención los tensioactivos usados de manera convencional en la tecnología de la formulación, que se describen, entre otros, en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey, 1981; Stache, H., "Tensid-Taschenbuch", Carl Hanser Verlag, Múnich, 1981; y M. y J. Ash, "Encyclopedia of Surfactants", Vol. 1-3, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81.

La formulación de la preparación que contiene los compuestos habitualmente contiene desde el 0,1 hasta 95% en peso de principio activo, desde el 5 hasta 99,9% en peso de adyuvantes sólidos o líquidos o portadores farmacéuticos, dependiendo del método de aplicación, y desde el 0,1 hasta el 25% en peso de tensioactivo.

Aunque los productos comerciales habitualmente se formulan como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas. Las composiciones también pueden comprender componentes adicionales, tales como estabilizadores, por ejemplo aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (coco epoxidado 0;1, aceite de colza o aceite de soja), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, factores de viscosidad, aglutinantes, agentes de pegajosidad, y también fertilizantes u otros principios activos. Las formulaciones preferidas tienen especialmente las siguientes composiciones: (% = porcentaje en peso)

#### Concentrados emulsionables:

mezcla de principios activos: del 1 al 90%, preferiblemente del 5 al 20%

tensioactivo: del 1 al 30%, preferiblemente del 10 al 20%

portador líquido: del 5 al 94%, preferiblemente del 70 al 85%

Polvos finos:

5 mezcla de principios activos: del 0,1 al 10%, preferiblemente del 0,1 al 5%

portador sólido: del 99,9 al 90%, preferiblemente del 99,9 al 95%

Concentrados en suspensión:

10 mezcla de principios activos: del 5 al 75%, preferiblemente del 10 al 50%

agua: del 94 al 24%, preferiblemente del 88 al 30%

15 tensioactivo: del 1 al 40%, preferiblemente del 2 al 30%

Polvos humectables:

20 mezcla de principios activos: del 0,5 al 90%, preferiblemente del 1 al 80%

tensioactivo: del 0,5 al 20%, preferiblemente del 1 al 15%

portador sólido: del 5 al 95%, preferiblemente del 15 al 90%

25 Gránulos:

mezcla de principios activos: del 0,1 al 30%, preferiblemente del 0,1 al 15%

30 portador sólido: del 99,9 al 70%, preferiblemente del 99,9 al 85%

35 Las composiciones también pueden comprender componentes adicionales, tales como estabilizadores, por ejemplo aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (aceite de coco epoxidado, aceite de colza o aceite de soja), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes, agentes de pegajosidad, y también fertilizantes u otros principios activos. Para el uso de los compuestos de fórmula general la, o de composiciones que los comprenden, en la protección de plantas de cultivo frente a los efectos perjudiciales de los reguladores del crecimiento, se contemplan diversos métodos y técnicas, tales como, por ejemplo, los siguientes:

40 i) Cobertura de semillas

a) Cobertura de las semillas con una formulación en polvo humectable de un compuesto de fórmula general I mediante agitación en un recipiente hasta que se distribuye uniformemente por toda la superficie de las semillas (cobertura en seco). En este procedimiento se usa aproximadamente desde 1 hasta 500 g de compuesto de fórmula general la (desde 4 g hasta 2 kg de polvo humectable) por 100 kg de semillas.

45 b) Cobertura de las semillas con un concentrado emulsionable de un compuesto de fórmula la según el método a) (cobertura en húmedo).

50 c) Cobertura mediante inmersión de las semillas durante desde 1 hasta 72 horas en un baño que comprende desde 100 hasta 1000 ppm de un compuesto de fórmula general la y preferiblemente secar después las semillas (cobertura por inmersión).

55 Naturalmente, la cobertura de las semillas o el tratamiento de las plántulas germinadas son los métodos de aplicación preferidos, porque el tratamiento con los principios activos se dirige en su totalidad al cultivo objetivo. En general se usa desde 1 hasta 1000 g de antídoto, preferiblemente desde 5 hasta 250 g de antídoto, por 100 kg de semilla, pero dependiendo de la metodología, que también permite la adición de otros principios activos o micronutrientes, pueden aumentarse o disminuirse los límites de concentración indicados (cobertura repetida).

60 ii) Aplicación como mezcla en tanque

Se usa una formulación líquida en la cantidad de 0,005 a 5,0 kg por hectárea. Tales mezclas en tanque se aplican antes o después de la siembra.

65 iii) Aplicación al surco de semillas

Los compuestos de fórmula la se introducen en el surco de semillas sembrado abierto en forma de un concentrado emulsionable, polvo humectable o gránulos. Una vez que se ha cubierto el surco de semillas, se aplica el regulador del crecimiento de la manera habitual en el proceso de preemergencia.

5 iv) Liberación controlada de principio activo

Los compuestos de fórmula la se aplican en disolución a portadores de gránulos minerales o gránulos polimerizados (urea/formaldehído) y se secan. Si se desea, también es posible aplicar un recubrimiento que permita que el principio activo se libere en cantidades dosificadas a lo largo de un periodo de tiempo específico (gránulos recubiertos).

**Breve descripción de dibujos**

15 La figura 1 muestra la comparación del efecto de TDZ y 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea sobre el desarrollo de la raíz de *Arabidopsis*. (A) Tratamiento de control con DMSO al 0,01%, (B) Tratamiento mediante TDZ 10 nM, (C) Tratamiento mediante 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea 100 nM.

Ejemplos para llevar a cabo la invención

20 El material de partida para los compuestos de fórmula la es 1,2,3-tiadiazol-5-il-amina, que se obtuvo de TCI Europe. Se convirtió la 1,2,3-tiadiazol-5-ilamina en el 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol mediante la agitación de la 1,2,3-tiadiazol-5-il-amina con una cantidad excesiva de difosgeno en THF. Entonces pudieron prepararse los compuestos de fórmula la mediante el calentamiento leve de 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol y la amina correspondiente (disponible comercialmente de Sigma Aldrich, Olchemim, TCI Europe) en presencia de una cantidad catalítica de trietilamina en THF. Se protegieron las aminas de los compuestos que tenían un grupo hidroxilo mediante t-BDMSiCl antes de la condensación con 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol; la desprotección se llevó a cabo en HCl propanólico, todo según (Greene TW y Wuts PGM; Protective Groups in Organic Synthesis 3ª ed., Nueva York, (1991)).

30 Se realizaron análisis elementales (C, H y N) en un analizador EA1108 CHN (Fissons Instruments). Se determinaron los puntos de fusión en un aparato BÜCHI Melting Point B-540 y se dejaron sin corregir. Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (CCF) analítica usando placas de gel de sílice 60 WF<sub>254</sub> (Merck), disolvente CHCl<sub>3</sub>:MeOH:conc. NH<sub>4</sub>OH (8:2:0,2, v/v/v). Se registraron los espectros de masas ES+ usando una sonda directa en un espectrómetro de masas Waters ZMD 2000. El intervalo de monitorización de masas fue de 10 a 1500 uma. Se recogieron los espectros usando exploraciones cíclicas de 3,0 segundos y aplicando un voltaje de cono de muestra de 25 V a una temperatura de bloque fuente de 150°C, temperatura de desolvatación 80°C y velocidad de flujo del gas de desolvatación 200 l/hora. El espectrómetro de masas se acopló directamente a un sistema de datos MassLynx. Se midieron los espectros de RMN en un espectrómetro Jeol 500 SS que funcionaba a una temperatura de 300 K y una frecuencia de 500,0 MHz (<sup>1</sup>H) y 75,48 MHz (<sup>13</sup>C), respectivamente. Las muestras se prepararon disolviendo los compuestos en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

40 Ejemplo 1

Preparación de 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol

45 La síntesis de isocianatos a partir de aminas se describe en otra parte (Kurita K. y Iwakura Y., J. Org. Chem. 41, 2070-71 (1976)). En detalle, se disolvió 1,2,3-tiadiazol-5-ilamina (1,01 g, 10 mmol) en THF (40 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de difosgeno (2,6 g, 13 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos a -10°C; entonces se calentó brevemente la mezcla de reacción hasta 30°C. Tras el calentamiento, se evaporaron el disolvente y el exceso de difosgeno. El residuo sólido amarillo fue 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol, que se resuspendió en dietil éter y se separó por filtración. Rendimiento: 95%, <sup>1</sup>H RMN (δ, ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,75(1H, s, CH).

Ejemplo 2

55 Preparación de 1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (25)

Se mezcló 1-amino-propan-2-ol (0,097 g; 1,3 mmol) con THF (10 ml) y se añadieron trietilamina (0,262 g; 2,6 mol) y cloruro de trimetilsililo (0,209 g; 1,9 mmol). Se agitó la mezcla a la temperatura de laboratorio durante 24 horas. Entonces se separó por filtración el cloruro de trietilamonio y se evaporaron las aguas madre. Se usó la 2-trimetilsilaniloxi-propilamina (0,13 g) sin análisis adicional. Se mezcló 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol (111,8 mg; 0,88 mmol) con 2-trimetilsilaniloxi-propilamina (130 mg; 0,88 mmol) en THF (10 ml) y una cantidad catalítica de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 24 horas en un tubo al alta presión. La CCF (CHCl<sub>3</sub> : MeOH, 4:1) indicó conversión total de los compuestos de partida en urea O-protegida. Se reemplazó el disolvente por 5 ml de 2-propanol y se llevó a cabo la desprotección mediante HCl 5-6 M en 2-propanol (3 ml). Se permitió que la mezcla se agitara durante 17 horas. Se evaporó el disolvente y se resuspendió el residuo en agua (10 ml). Se extrajo el producto mediante acetato de etilo (4x4 ml). Se reemplazó el acetato de etilo por dietil éter y se separó por

filtración el cristal blanco. Rendimiento: 63 mg de sustancia blanca (35,2%). CCF (cloroformo-metanol; 4:1): una sola mancha; libre del material de partida, pureza mediante HPLC: 98+%. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,95-3,01(1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,10-3,16 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,00 (3H, d, J=6,11, CH<sub>3</sub>), 3,66 (1H, heptete, J=6,72, CH), 4,78 (1H, d, J=4,28, OH), 6,91 (1H, s(a), NH), 8,46 (1H, s, CH), 10,64 (1H, s, NH).

5

## Ejemplo 3

## Preparación de 1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (65)

10 Se mezcló 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol (0,127 g; 0,001 mol) con clorhidrato de 2-cloro-etilamina (0,116 g; 0,001 mol) en DCM (10 ml) y trietilamina (0,151 g; 0,0015). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se retiró el cloruro de trietilamonio de la mezcla de reacción mediante extracción con agua (3x2 ml). Se secó la fase de DCM sobre MgSO<sub>4</sub> y entonces se evaporó el disolvente. Se resuspendió el residuo en dietil éter y se separó por filtración el precipitado amarillo. Rendimiento: 0,13 g de sustancia blanca (63,1%). CCF (cloroformo-metanol; 9:1): una sola mancha; libre del material de partida, pureza mediante HPLC: 98+%. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,45 (2H, q, J=6,30, CH<sub>2</sub>), 3,65 (2H, q, J=6,30, CH<sub>2</sub>), 7,24 (1H, t, J=6,30, NH), 8,47 (1H, s, CH), 10,87 (1H, s, NH).

15

## Ejemplo 4

## Preparación de 1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (16)

20 Se mezcló 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol (0,127 g; 0,001 mol) con 2,2-dimetoxi-etilamina (0,105 g; 0,001 mol) en THF (6 ml) y una cantidad catalítica de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM y se trituró mediante dietil éter. Se separó por filtración el precipitado blanco. Rendimiento: 0,151 g de sustancia blanca (65,1%). CCF (cloroformo-metanol; 9:1): una sola mancha; libre del material de partida, pureza mediante HPLC: 98+%. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,36-3,39 (8H, m, CH<sub>2</sub>, 2x CH<sub>3</sub>), 4,38 (1H, t, J=5,0, CH), 6,21 (1H, t, J=5,5, NH), 8,28 (1H, s, CH), 10,30 (1H, s(a), NH).

25

30

## Ejemplo 5

## Preparación de 1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (50)

35 Se mezcló 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol (127 mg; 1 mmol) con alilamina (57,1 mg; 1 mmol) en THF (6 ml) y una cantidad catalítica de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil CHCl<sub>3</sub>:MeOH, 9:1). Rendimiento: 120 mg de sustancia blanca (66,6%). CCF (cloroformo-metanol; 9:1): una sola mancha; libre del material de partida, pureza mediante HPLC: 98+%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>-*d*<sub>1</sub>): 3,75 (2H, d, J=5,15, CH<sub>2</sub>), 4,97 (1H, d, J=10,31, CH<sub>2</sub>), 5,04 (1H, d, J=17,18, CH<sub>2</sub>), 5,68 (1H, octete, J<sub>1</sub>=5,15, J<sub>2</sub>=6,87, CH), 6,13 (1H, s(a), NH), 8,19 (1H, s(a), CH), 10,14 (1H, s(a), NH).

40

## Ejemplo 6

## Preparación de 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (6)

45 Se mezcló 5-isocianato-1,2,3-tiadiazol (12,7 g; 0,1 mol) con 2-metoxi-etilamina (7,51 g; 0,1 mol) en THF (600 ml) y una cantidad catalítica de trietilamina (600 μl). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente hasta obtener un residuo sólido y se cristalizó el producto en etanol. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter (2x100 ml) y se secó en un horno de secado a 60°C para dar un peso constante. Rendimiento: 13,0 g de sustancia blanca (64,3%). CCF (cloroformo-metanol; 9:1): una sola mancha; libre del material de partida, pureza mediante HPLC: 98+%. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,28 (2H, t, J=5,73, CH<sub>2</sub>), 3,36 (2H, t, J=5,15, CH<sub>2</sub>), 7,03 (1H, t, J=5,73, NH), 8,45 (1H, s, CH), 10,67 (1H, s, NH).

50

55

Tabla 1: Compuestos preparados mediante el método de los ejemplos 2 - 7

N.º	R1	Análisis elementales calculados/encontrados			ES EM [M+H] <sup>+</sup>
		% de C	% de H	% de N	
1	2-hidroxi-etilo	31,9/32,2	4,3/4,4	30,0/30,3	189,3
2	3-hidroxi-propilo	35,6/35,3	5,0/4,8	27,7/27,5	203,1
3	4-hidroxi-butilo	38,9/38,4	5,6/5,7	25,9/26,2	217,1
4	5-hidroxi-pentilo	41,7/42,0	6,1/6,3	24,3/24,5	231,3
5	6-hidroxi-hexilo	44,3/44,5	6,6/6,8	23,0/22,8	245,1



6	2-metoxi-etilo	35,6/35,8	5,0/5,2	27,7/28,0	203,2
7	3-metoxi-propilo	38,9/38,6	5,6/5,4	25,9/25,7	217,2
8	4-metoxi-butilo	41,7/42,0	6,1/6,0	24,3/24,4	231,2
9	5-metoxi-pentilo	44,3/44,1	6,6/6,6	23,0/23,3	245,1
10	6-metoxi-hexilo	46,5/46,8	7,0/7,1	21,7/21,8	259,2
11	2-etoxi-etilo	38,9/39,2	5,6/5,4	25,9/26,0	217,2
12	3-etoxi-propilo	41,7/41,8	6,1/6,1	24,3/24,5	231,2
13	4-etoxi-butilo	44,3/44,5	6,6/6,5	23,0/23,2	245,1
14	5-etoxi-pentilo	46,5/46,2	7,0/7,2	21,7/21,5	259,2
15	6-etoxi-hexilo	48,5/48,4	7,4/7,3	20,6/20,7	273,4
16	2,2-dimetoxi-etilo	36,2/36,5	5,2/5,3	24,1/23,8	233,3
17	1,2-dimetoxi-etilo	36,2/36,6	5,2/5,4	24,1/23,9	233,3
18	1,2,2-trimetoxi-etilo	36,6/36,4	5,4/5,3	21,4/21,6	263,3
19	3,3-dimetoxi-propilo	39,0/39,3	5,7/5,6	22,8/22,7	246,3
20	(E)-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo	42,1/42,0	5,3/5,5	24,5/24,8	229,3
21	3-metil-but-2-enilo	45,3/45,1	5,7/5,8	26,4/26,5	213,3
22	isopentenilo	45,3/45,0	5,7/5,7	26,4/26,8	213,3
23	4-hidroxi-3-metilbutilo	41,7/41,8	6,1/6,0	24,3/24,0	231,4
24	(E)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo	44,6/44,8	5,8/5,9	23,1/22,7	243,4
25	2-hidroxi-propilo	35,6/35,9	5,0/4,8	27,7/27,4	203,1
26	2-hidroxi-1-metil-etilo	35,6/35,8	5,0/5,1	27,7/7,5	203,2
27	2-metoxi-propilo	38,9/38,7	5,6/5,6	25,9/26,2	217,2
28	2-metoxi-1-metil-etilo	38,9/38,5	5,6/5,8	25,9/25,7	217,3
29	3,3-dimetoxi-1-metilpropilo	41,5/41,8	6,2/6,1	21,5/21,1	261,4
30	3,3-dimetoxi-2-metilpropilo	41,5/41,7	6,2/6,3	21,5/21,2	261,4
31	2,3,3-trimetoxi-propilo	39,1/39,4	5,8/5,9	20,3/20,5	277,2
32	4,4-dimetoxi-butilo	41,5/41	6,2/6,1	21,5/21,8	261,4
33	3,4,4-trimetoxi-butilo	41,4/8	6,3/6,3	19,3/19,0	290,4
34	2-tio-etilo	29,4/29,5	4,0/4,1	27,4/27,8	205,3
35	3-tio-propilo	33,0/33,2	4,6/4,5	25,7/25,5	218,4
36	4-tio-butilo	36,2/36,1	5,2/5,3	24,1/24,3	233,4
37	5-tio-pentilo	39,0/39,0	5,7/5,5	22,7/28,0	247,4
38	6-tio-hexilo	41,5/41,6	6,2/6,0	21,5/21,5	261,2
39	2-metiltio-etilo	33,0/33,2	4,6/4,5	25,7/25,8	218,2
40	3-metiltio-propilo	36,2/36,0	5,2/5,4	24,1/23,8	233,3
41	4-metiltio-butilo	39,0/39,1	5,7/5,6	22,7/22,8	247,4
42	5-metiltio-pentilo	41,5/41,5	6,2/6,3	21,5/21,2	261,3
43	6-metiltio-hexilo	43,8/43,5	6,6/6,5	20,4/20,4	275,4
44	2-etiltio-etilo	36,2/36,5	5,2/5,3	24,1/24,4	233,4
45	3-etiltio-propilo	39,0/38,6	5,7/5,6	22,7/22,9	247,4
46	4-etiltio-butilo	41,5/41,3	6,2/6,3	21,5/21,7	261,2
47	5-etiltio-pentilo	43,8/43,7	6,6/6,5	20,4/20,3	275,3
48	6-etiltio-hexilo	45,8/45,7	7,0/6,8	19,4/19,5	289,3
49	vinilo	35,3/35,5	3,5/3,4	33,0/33,0	171,3
50	alilo	39,1/39,4	4,4/4,5	30,4/30,2	185,3
51	but-3-enilo	42,4/42,6	5,1/5,2	28,3/28,6	199,1
52	Pent-4-enilo	45,3/45,3	5,7/5,8	26,4/26,7	213,4
53	Hex-5-enilo	47,8/47,7	6,2/6,0	24,8/25,0	227,4
54	Etileno	35,7/35,8	2,4/2,4	33,3/33,2	169,2
55	Prop-2-inilo	39,5/39,8	3,3/3,4	30,8/30,9	183,3
56	But-3-inilo	42,9/42,7	4,2/4,1	28,6/28,4	197,3
57	Pent-4-inilo	45,7/45,6	4,8/4,6	26,7/26,6	211,3
58	Hex-5-inilo	48,2/48,2	5,4/5,5	25,0/25,2	225,2
59	(Z)-Buta-1,3-dienilo	42,9/42,7	4,1/4,2	28,6/28,3	197,4
60	(1Z, 3E)-Penta-1,3-dienilo	45,7/46,0	4,8/4,9	26,7/26,4	211,4
61	(E)-Penta-2,4-dienilo	45,7/45,9	4,8/5,0	26,7/26,4	211,4
62	(1Z, 3E)-Hexa-1,3,5-trienilo	48,6/48,5	4,5/4,5	25,2/25,0	223,3
63	(2E, 4E)-Hexa-2,4-dienilo	48,2/48,0	5,4/5,5	25,0/24,7	225,4
64	(E)-Hexa-3,5-dienilo	48,2/48,4	5,4/5,6	25,0/25,1	225,4
65	2-cloro-etilo	29,1/29,3	3,4/3,5	27,1/27,4	207,6
66	3-cloro-propilo	32,7/32,5	4,1/4,0	25,4/25,5	221,8
67	4-cloro-butilo	35,8/35,7	4,7/4,8	23,9/24,2	235,6

68	5-cloro-pentilo	38,6/39,8	5,3/5,4	22,5/22,1	249,8
69	6-cloro-hexilo	41,1/39,8	5,8/5,6	21,3/21,2	263,8
70	2-bromo-etilo	23,9/24,1	2,8/2,9	22,3/22,6	252,2
71	3-bromo-propilo	27,2/27,5	3,4/3,5	21,1/21,0	266,2
72	4-bromo-butilo	30,1/30,5	4,0/3,9	20,1/20,4	280,2
73	5-bromo-pentilo	32,8/33,1	4,5/4,4	27,3/27,0	294,3
74	6-bromo-hexilo	35,2/35,1	4,9/4,9	18,2/18,6	308,1
75	tetrahidro-furan-2-il-metilo	42,1/42,0	5,3/5,4	24,5/24,3	229,1
76	tetrahidro-furan-3-il-metilo	42,1/42,0	5,3/5,4	24,5/24,3	229,1
77	furan-3-il-metilo	42,9/42,5	3,6/3,7	25,0/25,1	225,2
78	tiofen-2-il-metilo	40,0/40,3	3,3/3,3	23,3/23,5	241,2
79	(5-metil-furan-2-il)-metilo	45,4/45,6	4,2/4,4	23,5/23,4	239,3
80	1,3-dioxolan-2-il-metilo	36,5/36,7	4,4/4,2	24,3/24,1	231,1
81	tetrahidropiran-2-il-metilo	44,6/44,7	5,8/6,0	23,1/23,0	243,2
82	3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metilo	45,0/44,8	5,0/4,8	23,3/23,6	241,2
83	(Z)-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo	42,1/42,3	5,3/5,4	24,5/24,5	229,2

## Ejemplo 7

5 Actividad antisenescente de compuestos novedosos sometidos a prueba en bioensayo de senescencia en segmentos de hoja de trigo en condiciones de oscuridad

10 Se lavaron semillas de trigo de invierno, *Triticum aestivum* cv. Hereward, bajo agua corriente durante 24 horas y luego se sembraron sobre perlita remojada con disolución de Hogland. Se colocaron en la cámara de crecimiento a 25°C con un periodo de luz de 16/8 h a 50  $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ . Después de 7 días, se desarrolló completamente la primera hoja y comenzó a crecer la segunda hoja. Se retiró una sección de punta de la primera hoja, de aproximadamente 4 cm de longitud, de 4 plántulas y se recortó ligeramente hasta obtener un peso combinado de 100 mg. Se colocaron los extremos basales de las cuatro puntas de hoja en la placa de 96 pocillos que contenía cada uno 150  $\mu\text{l}$  de la disolución de derivado sometida a prueba. Se introdujo toda la placa en una caja de plástico revestida con pañuelos de papel remojados en agua destilada para impedir que se secan las secciones de hoja. Después de 96 h de incubación en la oscuridad a 25°C, se retiraron las hojas y se extrajo la clorofila mediante calentamiento a 80°C durante 10 min en 5 ml de etanol al 80% (v/v). Entonces se restableció el volumen de muestra hasta 5 ml mediante la adición de etanol al 80% (v/v). Se registró la absorbancia del extracto a 665 nm. Además, se midieron los extractos de clorofila procedentes de hojas nuevas y puntas de hojas incubadas en agua desionizada. Los resultados son las medias de cinco repeticiones y toda la prueba se repitió al menos dos veces. En cada experimento se sometieron a prueba las actividades de los compuestos novedosos y se compararon con la actividad de BAP, que se sabe que es altamente activo en un ensayo de senescencia de trigo. Los compuestos que se sometieron a prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y la disolución se llevó hasta  $10^{-3}$  M con agua destilada. Esta disolución madre se diluyó adicionalmente con los medios respectivos usados para el bioensayo hasta una concentración que oscilaba entre  $10^{-8}$  M y  $10^{-4}$  M. La concentración final de DMSO no superó el 0,2% y por tanto no afectó a la actividad biológica en el sistema de ensayo usado. Se determinaron los valores de  $\text{CI}_{50}$  para los compuestos patrón (BAP) y de prueba novedosos.

20 Todos los compuestos sometidos a prueba de la invención mostraron un efecto positivo sobre el retraso de la senescencia en segmentos de hoja de trigo en la oscuridad. Todos los derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea recién preparados y sometidos a prueba superaron la actividad antisenescente de BAP. Y lo que es más importante, la mayoría de los derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de la invención superaron la actividad antisenescente de BAP al menos en uno o dos órdenes.

Tabla 2

35 El efecto de los compuestos novedosos sobre el retraso de la senescencia en segmentos de hoja desprendida de *Triticum aestivum* cv. Hereward en condiciones de oscuridad

N.º	Compuesto	Bioensayo de senescencia	
		(CI <sub>50</sub> , $\mu\text{M}$ )/d.e.	
	6-bencilaminopurina (BAP)	155	(±22)
1	1-(2-hidroxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	26	(±4,5)
2	1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	9,1	(±2,7)
6	1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,95	(±0,24)
7	1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	11,4	(±3,8)
8	1-(4-metoxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	25,5	(±5,2)
9	1-(5-metoxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	31	(±5)
10	1-(6-metoxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	45	(±11)

16	1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	2,9	(±1,3)
20	1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	12,6	(±4,0)
21	1-(3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	97	(±15)
25	1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	3,5	(±0,6)
28	1-(2-metoxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	8,6	(±3,5)
34	1-(2-tio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	18	(±4,3)
35	1-(3-tio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	12	(±2,9)
39	1-(2-metiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	3,1	(±1,1)
42	1-(5-metiltio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	10,5	(±0,9)
50	1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	7,1	(±2,1)
55	1-(prop-2-inil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	22	(±8,2)
65	1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	14	(±0,8)
75	1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	11,2	(±4,2)
76	1-(tiofen-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	32	(±8)
78	1-((5-metil-furan-2-il)-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	45	(±8,5)
82	1-(2-metoxi-etil)-1-metil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	25	(±3,5)

## Ejemplo 8

5 Actividad antisenescente de compuestos novedosos sometidos a prueba en bioensayo de senescencia en segmentos de hoja de trigo en condiciones de oscuridad/luz

También se sometió a prueba la capacidad de los compuestos novedosos para retardar la degradación de clorofila en hojas de trigo desprendidas en condiciones de luz. El experimento se realizó tal como se describe en el ejemplo 7 con las siguientes modificaciones: la incubación de las hojas con los compuestos se realizó en condiciones de oscuridad/luz 8/16 (luz - 100 ( $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ ) a 22°C durante 7 días. Tal como se muestra en la tabla 3, todos los compuestos novedosos seleccionados han mostrado efectos positivos más fuertes para retasar la senescencia en segmentos de hoja de trigo en condiciones de oscuridad/luz en comparación con BAP. Los derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea sustituidos recién preparados de la invención son compuestos antisenescentes mucho más fuertes en comparación con BAP en retardar la senescencia en condiciones óptimas (oscuridad/luz).

Tabla 3

El efecto de los compuestos novedosos sobre el retraso de la senescencia en segmentos de hoja desprendida de *Triticum aestivum* cv. Hereward en condiciones de oscuridad/luz

N.º	Compuesto	Bioensayo de senescencia	
		(CI <sub>50</sub> , $\mu\text{M}$ )/d.e.	
	6-bencilaminopurina (BAP)	12,5	(±3,3)
	TDZ	1,1	(±0,2)
2	1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,31	(±0,1)
6	1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,03	(±0,02)
7	1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,4	(±0,08)
16	1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,16	(±0,04)
20	1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,61	(±0,22)
25	1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,10	(±0,02)
28	1-(2-metoxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,43	(±0,03)
50	1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,25	(±0,08)
65	1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,7	(±0,28)
75	1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	0,42	(±0,22)

## Ejemplo 9

25 Protección frente a peroxidación de los lípidos de la membrana en trigo en condiciones de oscuridad

Un síntoma típico asociado con la senescencia como consecuencia directa del aumento de especies reactivas de oxígeno es la peroxidación de los lípidos de la membrana que produce malondialdehído (MDA). Por tanto, se midieron los niveles de MDA, un producto de descomposición de la peroxidación de lípidos, en hojas de trigo desprendidas que se expusieron a los derivados novedosos preparados o a BAP durante cuatro días en la oscuridad tal como se describe en el ejemplo 7. Los niveles de MDA se midieron usando el método de ácido tiobarbitúrico (TBA). En detalle, se homogeneizaron 100 mg de material nuevo de plantas mediante agitación a alta velocidad en un molino de bolas (MM301, Retsch, Alemania) con 1 ml de metanol al 70%. Se centrifugó el extracto en bruto a

10.000xg durante 5 min, y se agitaron con vórtex 100  $\mu$ l de alícuota de sobrenadante con 100  $\mu$ l de TBA al 0,5% (p/v) que contenía ácido tricloroacético al 0,1% (p/v), y entonces se incubó la disolución resultante durante 30 min a 95°C. Las muestras se enfriaron rápidamente en hielo y se centrifugaron durante 5 min a 1000g. Se midió la absorbancia del sobrenadante a 532 nm con sustracción de fondo a 600 nm y se calculó la cantidad de MDA-TBA a partir del coeficiente de absorbancia de 155  $\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ .

Los derivados seleccionados novedosos redujeron significativamente la peroxidación de los lípidos de la membrana en comparación con el control no tratado y las muestras tratadas con BAP (tabla 4 – los valores expresan el contenido de MDA, el producto de descomposición de los lípidos de la membrana). Los compuestos 6 y 74 más potentes redujeron el nivel de peroxidación de los lípidos de la membrana durante la senescencia en oscuridad en las hojas de trigo desprendidas hasta el 44,6% y el 50,2%, respectivamente. Resulta interesante que aunque BAP retrasa fuertemente la senescencia en hojas de trigo desprendidas en la oscuridad, no disminuye la peroxidación de los lípidos de membrana significativamente en comparación con el control no tratado. Sin embargo, este hecho no pudo explicarse por qué BAP es menos eficaz que los compuestos novedosos de fórmula general I en el ensayo de senescencia de trigo.

Por tanto, los derivados recién preparados de la invención tuvieron función protectora frente a la acción negativa de las especies de oxígeno reactivas que se acumulan altamente en los tejidos durante la senescencia de la hoja.

Tabla 4

El efecto de los compuestos novedosos sobre la peroxidación de la membrana lipídica durante la senescencia de hojas desprendidas de *Triticum aestivum* cv. Hereward en condiciones de oscuridad.

N.º	Compuesto sometido a prueba	MDA (nmol/g de FW)
	Control no tratado	21,5 ( $\pm$ 2,8)
	6-bencilaminopurina (BAP)	19,1 ( $\pm$ 1,7)
2	1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	16,4 ( $\pm$ 1,6)
6	1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	9,6 ( $\pm$ 0,7)
7	1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	14,4 ( $\pm$ 0,8)
16	1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	11,6 ( $\pm$ 1,2)
20	1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-	15,8 ( $\pm$ 0,7)
25	1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	12,6 ( $\pm$ 0,83)
28	1-(2-metoxi-1-metiletil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-	13,9 ( $\pm$ 0,9)
50	1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	17,4 ( $\pm$ 1,3)
55	1-prop-2-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	14,1 ( $\pm$ 1,1)
65	1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	16,4 ( $\pm$ 0,5)
75	1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-	15,2 ( $\pm$ 0,7)

Ejemplo 10

La 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (compuesto 6) retrasa la senescencia de plantas de trigo en estrés salino

La salinidad es uno de los principales problemas que afectan negativamente a la fertilidad del suelo y limitan el crecimiento y la producción de las plantas (De Sigmond, A.A.J. 1924. The alkali soils in Hungary and their reclamation. Soil Science 18: 379-381.; Richards, L.A. 1954. Origin and nature of saline and alkali soils. págs. 1-6. In: Diagnosis and Improvement of Saline and Alkali Soils. Agricultural Handbook N.º:60, USDA, Washington, D.C., EE.UU.). Con estrés salino, puede producirse sequía fisiológica y el exceso de captación de sal por parte de las plantas altera las funciones celulares y daña los procesos fisiológicos tales como la fotosíntesis y la respiración (Leopold, A.C. y R.P. Willing. 1984. Evidence for toxicity effects of salt on membranes. págs. 67-76. En: R.C. Staples y G.H. Toenniessen (eds.) Salinity Tolerance in plants. Strategies for Crop Improvement. A Wiley-Interscience Publication, Toronto, Singapur.; Marschner, H. 1995. Mineral nutrition of higher plants. 2ª ed. Academic Press, San Diego, CA.), lo que en conjunto conduce a la senescencia relacionada con estrés de órganos de plantas y puede dar como resultado la muerte de la planta.

Para investigar el efecto del compuesto 6 sobre la senescencia inducida por solución salina, se lavaron semillas de trigo de invierno, *Triticum aestivum* cv. Hereward, bajo agua corriente durante 24 horas y luego se sembraron en recipientes de 1 l sobre perlita remojada con agua o disolución acuosa 100 nM del compuesto 3. Los recipientes se colocaron en la cámara de crecimiento a 25°C con un periodo de luz de 16/8 h a 50  $\text{mmol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ . Siete días después de la siembra, se trataron las plantas mediante disolución de NaCl 75 mM. Se dejó crecer a las plantas y 25 y 30 días después de la siembra se evaluó el resultado.

La aplicación del compuesto 6 puede retrasar la senescencia de plantas de trigo que se hacen crecer en condiciones de estrés salino. Veinticinco días después de la siembra, las plantas de trigo jóvenes no tratadas con el compuesto 6 tienen la primera hoja muerta y la segunda hoja con amarillamiento, las plantas tratadas con el compuesto 6 tienen la primera hoja con amarillamiento y la segunda hoja verde. Se observa que el compuesto 6 retrasa significativamente la senescencia inducida por estrés en plantas de trigo. Este experimento *in vivo* es la prueba de que el compuesto 6 prolonga la vida fotosintética del trigo, que se expuso a estrés ambiental.

#### Ejemplo 11

1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea aumenta la tolerancia al estrés por sequía de plantas de trigo

La sequía es uno de los principales problemas que limitan el crecimiento y la producción de las plantas. La sequía conduce a senescencia inducida por estrés de órganos de plantas, y puede dar como resultado la muerte de la planta. El retraso en la senescencia inducida por sequía aumenta la vida de las plantas sometidas a estrés y su productividad.

Para investigar el efecto de 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea sobre la senescencia inducida por sequía, se lavaron semillas de trigo de invierno, *Triticum aestivum* cv. Hereward, bajo agua corriente durante 24 horas y luego se sembraron en bandejas con perlita (30 x 40 cm) y se remojaron con agua, o disolución acuosa 100 nM de 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea. Las bandejas se colocaron en una cámara de crecimiento a 25°C con un ciclo de luz/oscuridad de 8/16 horas a una intensidad de 100 mol.m<sup>-2</sup>.s<sup>-1</sup>. Las plantas estuvieron bajo estrés por sequía los últimos 20 días. Treinta días después de la siembra se contó cuántas plantas sobrevivieron en bandejas individuales.

El resultado fue que el uso de 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea retardó la senescencia de plantas de trigo en condiciones de estrés. Las plantas tratadas con ambos derivados de urea son más verdes (contienen más clorofila), y tienen una mayor tasa de supervivencia. De las plantas tratadas con 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea sobrevivieron el 82 y el 71%, respectivamente. De las plantas no tratadas sólo sobrevivieron el 37% de las plantas.

Este experimento *in vivo* es una clara evidencia de que la 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea prolongó la vida fotosintética de las plantas de trigo que se han expuesto a estrés ambiental.

#### Ejemplo 12

Los derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea no inhiben el crecimiento de las raíces primarias ni la formación de raíces laterales de *Arabidopsis thaliana*

Se sabe que los compuestos antisenescentes son reguladores negativos de la elongación de la raíz y de la formación de la raíz secundaria (Werner, T. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 98, 10487-92, 2001) y sus concentraciones aplicadas de manera exógena superando 1 mM a menudo producen la inhibición completa del crecimiento de la raíz.

Para investigar el efecto *in vivo* de los nuevos derivados sobre el crecimiento y el desarrollo de la raíz, se esterilizaron en superficie semillas de *Arabidopsis thaliana* (Col-0 de tipo natural) y se sembraron sobre placas verticales en medio Murashige-Skoog a media concentración (suministrado con sacarosa al 0,1% y Phytigel 6 g/l) que contenía BAP 10 nM o derivado de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea 10 nM, o DMSO al 0,01% (control con disolvente). Después de la vernalización (4 días en la oscuridad, 4°C) se transfirieron placas a la cámara de crecimiento (22°C, luz/oscuridad 16/8). Dos semanas después de la transferencia, se fotografiaron las plántulas y se puntuó la elongación de la raíz y la formación de la raíz secundaria usando el software de imágenes Scion (Scion Corp., Frederick, MD, EE.UU.). Se midieron al menos 40 plantas para cada tratamiento.

Aunque las raíces de las plantas que crecieron en presencia de BAP (tabla 5 y figura 1) se retrasaron en gran medida y de manera significativa, las raíces de las plantas que crecieron en presencia de derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea se desarrollaron normalmente (tablas 6 y 7). La longitud de la raíz primaria (tabla 5) no se acortó significativamente por los derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea sometidos a prueba cuando se comparó con el control no tratado y la formación de las raíces secundarias (tabla 5) no resultó afectada. Ambos parámetros de la raíz fueron más o menos iguales o incluso superiores que los parámetros de raíz de las plantas de control. Esto indica que los derivados sustituidos recién preparados de fórmula general I no tienen un efecto negativo sobre el crecimiento y el desarrollo de la raíz en concentraciones de 10 nanomolar a diferencia del efecto extremadamente inhibitorio de BAP y por tanto pueden usarse de manera ventajosa para los tratamientos de semillas, plántulas y raíces en un intervalo de concentración más amplio que BAP y sin efectos inhibidores indeseables.

En la figura 1 puede observarse el efecto de 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea sobre el desarrollo de la raíz de *Arabidopsis*.

Tabla 5

El efecto de los compuestos novedosos sobre la longitud de la raíz primaria y el número de raíces secundarias de *Arabidopsis thaliana*

5

N.º	Compuesto sometido a prueba	Longitud de la raíz primaria (mm/d.e.)	Número de raíces secundarias (±d.e.)
	Control no tratado	42 (±11)	14 (±8)
	6-bencilaminopurina (BAP)	15 (±5)	3,6 (±2)
	TDZ	10 (±4)	2,1 (±2)
2	1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	39 (±9)	12 (±6)
6	1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	48 (±15)	17 (±9)
7	1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	40 (±10)	14 (±10)
16	1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	45 (±9)	19 (±9)
20	1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-	32(±9)	11(±6)
25	1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	35 (±0,8)	12 (±8)
28	1-(2-metoxi-1-metiletil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-	41 (±13)	16 (±7)
50	1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	42 (±12)	14 (±10)
55	1-prop-2-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	40 (±10)	15 (±8)
65	1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	36 (±8)	12 (±8)
75	1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-	44 (±16)	17 (±6)

## Ejemplo 13

Ensayo de toxicidad hacia fibroblastos de piel humana (línea celular BJ)

10

Se determinó la citotoxicidad de los compuestos para fibroblastos de piel humana (línea celular BJ) en una prueba convencional Calceinovém AM. Se mantuvieron las células en placas de cultivo tisular de plástico y se hicieron crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco para cultivo celular (DMEM) a 37°C en el 5% de CO<sub>2</sub> y el 100% de humedad. Se colocaron las células en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, Dinamarca) y tras 12 horas de preincubación, se añadió el compuesto sometido a prueba hasta una concentración final que oscilaba entre 0 y 100 mM. Se incubaron las células durante 72 horas. Al final del periodo de incubación se añadió calceína AM en PBS hasta una concentración final de 1 g/ml. Después de 1 hora de incubación, se midió la fluorescencia a 485/538 nm (longitud de onda de excitación/emisión) usando un dispositivo Fluoroskan Ascent (Labsystems, Finlandia). Se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> (la concentración que produce una reducción de la conversión de calceína AM hasta el 50%) a partir de las curvas obtenidas. Todos los experimentos se repitieron cuatro veces con una desviación máxima del 15%. Debido a la solubilidad limitada de las sustancias en agua, todos los compuestos sometidos a prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron con agua hasta una concentración final.

15

20

25

Usando este ensayo se encontró que ninguno de los compuestos sometidos a prueba 2, 6, 7, 16, 20, 25, 28, 50, 55, 65, 75 es tóxico para fibroblastos dérmicos humanos (línea celular BJ), y hasta la concentración más alta sometida a prueba de 100 mM. Se cree que los compuestos más activos tendrán uso práctico en agricultura y por tanto las personas podrán manipular estos compuestos. Por tanto, es altamente deseable que esta sustancia no sea tóxica.

## Ejemplo 14

30

La 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (compuesto 6) y la 1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (compuesto 65) aumentan el número de macollos y el rendimiento en granos en cebada cultivada en campo

35

Los experimentos de campo iniciales se realizaron con cebada de primavera (*Hordeum vulgare*), malteada, variedad Bojos, en parcelas de campo de la Universidad de Palacky en Olomouc. Todos los experimentos de campo se realizaron según los criterios para las Buenas Prácticas Experimentales. Se usaron seis repeticiones (cada una de 10 m<sup>2</sup>) por variante, la tasa de siembra fue de 3,5 millones de granos germinados por hectárea. Los ensayos de campo no se trataron mediante reguladores de crecimiento ni fungicidas, a excepción de los compuestos aplicados. Los compuestos 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea y 1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea se aplicaron una vez en el momento indicado (macollamiento, BBCH 23-25 o emergencia de inflorescencia, BBCH 51-53) mediante pulverización foliar en una concentración 5 µM. Para cada variante se usaron al menos 50 plantas para obtener los parámetros de morfología. La evaluación estadística se ejecutó en el programa estat. PAST v. 2.17c.

40

45

Se encontró que ambos compuestos, cuando se aplican en fase de macollamiento, aumentaron el número de macollos por planta, el compuesto 6 hasta el 115,7%, el compuesto 65 hasta el 109,2% cuando se comparó con el control. Esto también condujo a un aumento en el número de espigas por metro cuadrado; el compuesto 6 y el compuesto 65 aumentaron este parámetro hasta el 110,3% y hasta el 109,2%, respectivamente. Este aumento

también fue responsable del mayor rendimiento en granos, que fue del 111,3% en el caso del compuesto 6 y del 109,3% en el caso del compuesto 65. Ambos compuestos también aumentaron el rendimiento en granos cuando se aplicaron en la fase de emergencia de inflorescencia, el compuesto 65 hasta el 109,7% y el compuesto 6 hasta el 103,6%. Se ha determinado adicionalmente el número de granos por espiga y el peso de mil granos tras la aplicación de los compuestos 6 y 65. Sin embargo, estos parámetros aumentaron ligeramente (en el 2-3%) o permanecieron casi sin cambios (tabla 6).

Tabla 6

Momento de aplicación	Control		Compuesto 6		Compuesto 65	
			Macollamiento, BBCH 23-25	Emergencia de inflorescencia, BBCH 51-53	Macollamiento, BBCH 23-25	Emergencia de inflorescencia, BBCH 51-53
Rendimiento en granos (t/ha)	7,653		8,517	7,927	8,362	8,398
% de control		100	111,3	103,6	109,3	109,7
Número de macollos	4,61		5,3*		5,0	
% de control		100	115,7*		109,2	
Número de granos / espiga	23,49		24,27	23,37	24,42	24,17
% de control		100	103,3	99,5	103,9	102,9
Peso de mil granos (g)	45,85		47,18	46,77	45,35	45,96
% de control		100	102,9	102,0	99,0	100,2
Número de espigas/m <sup>2</sup>	700,4		772,4*		764,8*	
% de control		100	110,3*		109,2*	

## Ejemplo 15

La 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (compuesto 6) y la 1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (compuesto 65) aumentan el rendimiento en granos en cebada cultivada en campo cuando se aplican en mezcla de recubrimiento de semillas

Se remojaron previamente semillas de cebada de primavera (*Hordeum vulgare*), malteada, variedad Bojos, en disolución 50 µM de compuesto 6 o 65 y se sembraron tal como se describe en el ejemplo 15. Para cada variante se usaron al menos 50 plantas para obtener los parámetros de morfología. Se ejecutó la evaluación estadística en el programa estat. PAST v. 2.17c.

La aplicación de ambos compuestos condujo a rendimiento en granos aumentado de la cebada. Los compuestos 6 y 65 aumentaron el rendimiento hasta el 107,3% y hasta el 109,0%, respectivamente cuando se comparó con control no tratado.

## Ejemplo 16

Ensayo de producción de etileno (actividad desfoliante)

El TDZ se usa ampliamente en los EE.UU. como desfoliante de algodón (Arndt F, R Rusch, HV Stilfried, 1976, SN 49537, A new cotton defoliant. Plant Physiol 57: S-99), porque estimula a las plantas para que produzca altas cantidades de etileno (Suttle JC, 1983, Effect of the defoliant thidiazuron on ethylene production. Plant Physiol 72: S-121; Suttle JC, 1984, Effect of the defoliant thidiazuron on ethylene evolution from Mung Bean Hypocotilo Segments, Plant. Physiol. 75:902-907). Se sabe que el etileno es un regulador endógeno de la senescencia y la abscisión en muchas plantas. (Addicott FT 1982 Abscission. Univ. of California Press, Berkeley; Nooden LD, AC Leopold 1978 Phytohormones and the endogenous regulation of senescence and abscission. En DS Letam, PB Goodwin, TJV Higgins, eds, Phytohormones and Related Compound: A Comprehensive Treatise. Elsevier/North Holland, Ámsterdam, págs. 329-370).

Se investigó el efecto de los compuestos de la invención sobre la producción de etileno en hojas de trigo. Las hojas se obtuvieron tal como se describe en el ejemplo 8, se colocaron en viales de vidrio de 5 ml y se sumergieron en disoluciones 10 µM de los compuestos sometidos a prueba de la invención o TDZ. Se usó agua destilada como tratamiento de control. Después de 96 h de incubación en la oscuridad a 25°C, se tomó 1 ml de aire de los viales y se determinó el contenido de etileno en ellos usando cromatografía de gases con el método de detector de ionización de llama (GC-FID) descrito por Fiserová *et al.* (Fiserová H, Kula E, Klems M, Reinöhl V (2001) Phytohormones as indicators of the degree of damage in birch (*Betula pendula*). Biología 56: 405-409).

A diferencia del TDZ, los compuestos relacionados con esta invención no inducen la producción de etileno en tejidos de hojas de trigo con una potencia tal como la del TDZ. Mientras que los compuestos sometidos a prueba elevaron la producción de etileno en un máximo del 25% (compuesto 84) en comparación con el control no tratado, el TDZ elevó la producción de etileno en hojas de trigo en el 133%. Por tanto, el tiazurón da lugar a una producción al

menos 5 veces mayor de etileno que los compuestos novedosos sometidos a prueba. En general, la mayoría de los compuestos sometidos a prueba no aumentaron significativamente la producción de etileno cuando se comparó con el control no tratado. Algunos de los compuestos novedosos mostraron incluso inhibición de desprendimiento de etileno (compuestos 20 y 28) cuando se comparó con el control (tabla 9).

5

Tabla 9

N.º	Compuesto	Etileno producido nl/g de FW ( $\pm$ d.e.)
	Control	270 ( $\pm$ 15)
	TDZ	628 ( $\pm$ 45)
2	1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	293 ( $\pm$ 21)
6	1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	275 ( $\pm$ 14)
7	1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	312 ( $\pm$ 18)
16	1-(2,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	267 ( $\pm$ 23)
20	1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	254 ( $\pm$ 22)
25	1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	281 ( $\pm$ 31)
28	1-(2-metoxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	246 ( $\pm$ 12)
50	1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	279 ( $\pm$ 18)
65	1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	335 ( $\pm$ 25)
75	1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea	282 ( $\pm$ 19)

## Ejemplo 17

10

*Preparaciones*

Las preparaciones contienen habitualmente desde el 0,1 hasta el 99% (p/p), preferiblemente del 0,1 al 95% (p/p), de mezcla de principios activos que comprende un compuesto de fórmula (Ia), desde el 1 hasta el 99,9% (p/p) de un adyuvante sólido o líquido, y desde el 0,1 hasta el 25% (p/p) de un tensioactivo. Aunque los productos comerciales habitualmente se formulan como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas. Las preparaciones también pueden comprender componentes adicionales, tales como estabilizadores, por ejemplo aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (coco epoxidado 0,1, aceite de colza o aceite de soja), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes, agentes de pegajosidad, y también fertilizantes u otros principios activos. Las preparaciones preferidas tienen especialmente las siguientes composiciones: (% = porcentaje en peso)

20

## Formulaciones

25 Mezcla de principios activos que comprende un compuesto o mezcla de compuestos de fórmula (Ia) (= mezcla de principios activos).

<u>A1. Concentrados emulsionables</u>	a)	b)	c)	d)
mezcla de principios activos	5%	10%	25%	50%
dodecibencenosulfonato de calcio	6%	8%	6%	8%
poliglicol éter de aceite de ricino (36 moles de óxido de etileno)	4%	-	4%	4%
poliglicol éter de octilfenol (7-8 moles de óxido de etileno)	2%	-	2%	-
ciclohexanona	-	-	10%	20%
mezcla de hidrocarburos aromáticos C <sub>9</sub> -C <sub>12</sub>	83%	82%	53%	18%

30 Pueden obtenerse emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de tales concentrados mediante dilución con agua.

<u>A2. Disoluciones</u>	a)	b)	c)	d)
mezcla de principios activos	5%	10%	50%	90%
1-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-propano	-	20%	20%	-
polietilenglicol PM 400	20%	10%	-	-
N-metil-2-pirrolidona	-	-	30%	10%
mezcla de hidrocarburos aromáticos C <sub>9</sub> -C <sub>12</sub>	75%	60%	-	-

Las disoluciones son adecuadas para su uso en forma de microgotas.

<u>A3. Polvos humectables</u>	a)	b)	c)	d)
-------------------------------	----	----	----	----



mezcla de principios activos	5%	25%	50%	80%
lignosulfonato de sodio	4%	-	3%	-
laurilsulfato de sodio	2%	3%	-	4%
diisobutilnaftaleno-sulfonato de sodio	-	6%	5%	6%
poliglicol éter de octilfenol (7-8 moles de óxido de etileno)	1%	2%	-	-
ácido silícico altamente disperso	1%	3%	5%	10%
caolín	87%	61%	37%	-

El principio activo se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado, proporcionando polvos humectables que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

5

<u>A4. Gránulos recubiertos</u>	a)	b)	c)
mezcla de principios activos	0,1%	5%	15%
ácido silícico altamente disperso	0,9%	2%	2%
portador inorgánico (AE 0,1 -1 mm) por ejemplo CaCO <sub>3</sub> o SiO <sub>2</sub>	99,0 %	93 %	83 %

El principio activo se disuelve el cloruro de metileno y se aplica al portador mediante pulverización, y entonces se evapora el disolvente a vacío.

<u>A5. Gránulos recubiertos</u>	a)	b)	c)
mezcla de principios activos	0,1%	5%	15%
polietilenglicol MW 200	1,0%	2%	3%
ácido silícico altamente disperso	0,9%	1%	2%
portador inorgánico (AE 0,1 -1 mm), por ejemplo CaCO <sub>3</sub> o SiO <sub>2</sub>	98,0%	92%	80%

10

El principio activo molido finamente se aplica de manera uniforme, en una mezcladora, al portador humedecido con polietilenglicol. De esta manera se obtienen gránulos no recubiertos con polvo fino.

<u>A6. Gránulos extrusores</u>	a)	b)	c)	d)
mezcla de principios activos	0,1%	3%	5%	15%
lignosulfonato de sodio	1,5%	2%	3%	4%
carboximetilcelulosa	1,4%	2%	2%	2%
caolín	97%	93%	90%	79%

15

El principio activo se mezcla y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye y luego se seca en una corriente de aire.

<u>A7 Polvos finos</u>	a)	b)	c)
mezcla de principios activos	0,1%	1%	5%
talco	39,9%	49%	35%
caolín	60%	50%	60%

20

Se obtienen polvos finos listos para su uso mezclando el principio activo con los portadores y moliendo la mezcla en un molino adecuado.

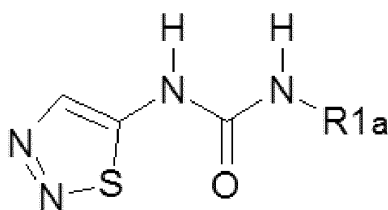
<u>A8. Concentrados en suspensión</u>	a)	b)	c)	d)
mezcla de principios activos	3%	10%	25%	50%
etilenglicol	5%	5%	5%	5%
poliglicol éter de nonilfenol (15 moles de óxido de etileno)	1%	2%	-	-
lignosulfonato de sodio	3%	3%	4%	5%
carboximetilcelulosa	1%	1%	1%	1%
disolución acuosa al 37% de formaldehído	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
emulsión de aceite de silicona	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%
agua	86%	78%	64%	38%

25

El principio activo molido finalmente se mezcla estrechamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión del que pueden obtenerse suspensiones de cualquier concentración deseada mediante dilución con agua.

## REIVINDICACIONES

1. Derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de fórmula general (Ia),



Ia

en la que

R1a se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con un resto seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

tetrahidro-furan-2-il-metilo o tetrahidro-furan-3-il-metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

tiofen-2-il-metilo o tiofen-3-il-metilo opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

furan-2-il-metilo o furan-3-il-metilo, sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

1,3-dioxolan-2-il-metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

tetrahidropiran-2-il-metilo, tetrahidropiran-3-il-metilo o tetrahidropiran-4-il-metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno;

(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metilo, (3,4-dihidro-2H-piran-3-il)metilo, (3,4-dihidro-2H-piran-4-il)metilo, (3,4-dihidro-2H-piran-5-il)metilo o (3,4-dihidro-2H-piran-6-il)metilo, opcionalmente sustituido con al menos un resto seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano y halógeno.

2. Derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de fórmula general (Ia) según la reivindicación 1, en la que R1a se selecciona de 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 4-hidroxi-butilo, 5-hidroxi-pentilo, 6-hidroxi-hexilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 4-metoxi-butilo, 5-metoxi-pentilo, 6-metoxi-hexilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-propilo, 4-etoxi-butilo, 5-etoxi-pentilo, 6-etoxi-hexilo, 2,2-dimetoxi-etilo, 1,2-dimetoxi-etilo, 1,2,2-trimetoxi-etilo, 3,3-dimetoxi-propilo, (E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enilo, (Z)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enilo, 3-metil-but-2-enilo, isopentenilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-metoxi-propilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 3,3-dimetoxi-1-metilpropilo, 3,3-dimetoxi-2-metil-propilo, 2,3,3-trimetoxi-propilo, 4,4-dimetoxi-butilo, 3,4,4-trimetoxi-butilo, 2-tio-etilo, 3-tio-propilo, 4-tio-butilo, 5-tio-pentilo, 6-tio-hexilo, 2-metiltio-etilo, 3-metiltio-propilo, 4-metiltio-butilo, 5-metiltio-pentilo, 6-metiltio-hexilo, 2-etiltio-etilo, 3-etiltio-propilo, 4-etiltio-butilo, 5-etiltio-pentilo, 6-etiltio-hexilo, vinilo, alilo, but-3-enilo, pent-4-enilo, hex-5-enilo, etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo, pent-4-inilo, hex-5-inilo, (Z)-buta-1,3-dienilo, (1Z,3E)-penta-1,3-dienilo, (E)-penta-2,4-dienilo, (1Z,3E)-hexa-1,3,5-trienilo, (2E,4E)-hexa-2,4-dienilo, (E)-hexa-3,5-dienilo, 2-cloro-etilo, 3-cloro-propilo, 4-cloro-butilo, 5-cloro-pentilo, 6-cloro-hexilo, 2-bromo-etilo, 3-bromo-propilo, 4-bromo-butilo, 5-bromo-pentilo, 6-bromo-hexilo, tetrahydrofuran-2-il-metilo, tiofen-2-il-metilo, (5-metil-furan-2-il)-metilo, 1,3-dioxolan-2-il-metilo, tetrahidropiran-2-il-metilo, 3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metilo, 4-hidroxi-3-metilbutilo, (Z)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo, (E)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enilo, 2-metoxietilo.

3. Derivados de 1,2,3-tiadiazol-5-il-urea de fórmula general (Ia) según la reivindicación 1, seleccionados de:

- 1-(2-hidroxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-hidroxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-hidroxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-hidroxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-metoxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-metoxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-metoxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-etoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-etoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-etoxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-etoxi-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-etoxi-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2,2-dimetoxietil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(1,2-dimetoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(1,2,2-trimetoxi-etil)-urea, 1-(3,3-dimetoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-metil-but-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-hidroxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-1-metil-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dimetoxi-1-metil-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dimetoxi-2-metil-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(2,3,3-trimetoxi-propil)-urea, 1-(4,4-dimetoxi-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-[1,2,3]tiadiazol-5-il-3-(3,4,4-trimetoxi-butil)-urea, 1-(2-tio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-tio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-tio-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-tio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-tio-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-metiltio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-metiltio-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-metiltio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-metiltio-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-etiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-etiltio-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-etiltio-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-etiltio-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-etiltio-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-vinil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-alil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-but-3-enil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-pent-4-enil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-hex-5-enil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-etinil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-prop-2-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-but-3-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-pent-4-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-hex-5-inil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-hidroxi-3-metilbutil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-1'-metil-4-hidroxi-3-metilbut-2-enil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(Z)-buta-1,3-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((1Z,3E)-penta-1,3-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-penta-2,4-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((1Z,3E)-hexa-1,3,5-trienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E,4E)-hexa-2,4-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-((E)-hexa-3,5-dienil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-cloro-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-cloro-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-cloro-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-cloro-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-bromo-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3-bromopropil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4-bromo-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-bromo-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6-bromo-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2,2-dicloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dicloro-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4,4-dicloro-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5,5-dicloro-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6,6-dicloro-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2,2-dibromo-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,3-dibromo-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(4,4-dibromo-butil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5,5-dibromo-pentil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(6,6-dibromo-hexil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxi-etil)-1-metil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-metoxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(3-metoxi-propil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-cloro-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-bromo-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-hidroxi-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-tio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1,1-bis-(2-metiltio-etil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(tetrahidro-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(tiofen-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(5-metil-furan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(tetrahidropiran-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea, 1-(2-metoxietil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea.
4. Preparaciones antisenescentes y/o antiestrés para plantas, órganos de plantas y células de plantas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos una sustancia auxiliar.
5. Método de inhibición del estrés y/o la senescencia y/o el daño oxidativo en plantas, órganos de plantas y/o células de plantas, y/o para aumentar el rendimiento de plantas, que comprende la etapa de aplicar al menos un compuesto de fórmula general (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 sobre dicha planta, órgano de planta y/o célula de planta.
6. Método de preparación de los compuestos de fórmula general (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se prepara isocianato de 1,2,3-tiadiazol-5-ilo a partir de 1,2,3-tiadiazol-5-ilamina y difosgeno, y luego se hace reaccionar adicionalmente con una amina correspondiente de fórmula  $R_1NH_2$ , en la que  $R_1$  es según la reivindicación 1.

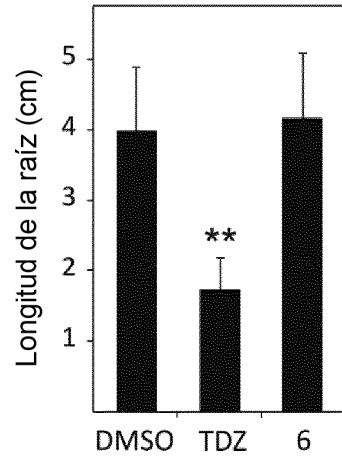


Fig. 1